

36. Соодаева С.К., Острахович Е.А. Роль свободного железа в процессах перекисного окисления липидов при взаимодействии с асбестом. Пульмонология 1995; 1: 50–52.
37. Сюрин С.А., Деревоедов А.А., Петреян В.П. Антиоксидантная терапия больных хроническим бронхитом и использование микроэлемента селена. Там же 1995; 1: 43–46.
38. Тимакин Н.П. Биологическая роль микроэлементов, электролитов и значение их в медицине. В кн.: Материалы Научной конф. Томск. мед. ин-та и ЦНИЛ. Томск; 1977. 5–20.
39. Федосеев Г.Б. Механизмы обструкции бронхов. СПб, 1995. 243–247.
40. Чернеховская Н.Е., Ярема И.В., Вторенко В.И. и др. Интрабронхиальная лимфотропная терапия абсцедирующей пневмонии. Пульмонология 2000; 3: 41–43.
41. Чиркин А.А., Окороков А.Н., Гончарик И.И. Диагностический справочник терапевта. Минск: Беларусь; 1993. 61–66.
42. Чучалин А.Г. Инфекционные заболевания нижнего отдела дыхательных путей. Пульмонология 1999; 2: 6–9.
43. Шопов В.Л., Сыловски П.Ц., Петрова П.К., Данчева В.И. Влияние ацетата кадмия и ионизирующей радиации на альвеолярные макрофаги. Гиг. и сан. 1997; 1: 37–39.
44. Шустов В.Я. Микроэлементы в гематологии. М.: Медицина; 1967. 49–57, 82–90.
45. Юлдашев К.Ю., Камилов М.К., Махмудова З.У., Ирмухамедов Р.А. Эритроцитарные фосфолипиды, гемоккоагуляция и состояние микроциркуляции у больных острой пневмонией. Клин. мед. 1987; 3: 45–48.
46. Яворский Л.Л. О механизме действия лития на нейтропоз. Фармакол. и токсикол. 1983; 5: 117–119.
47. Яворский Л.Л., Гольдштейн И.А., Зиль М.А., Яворский Л.И. Стимулирующее действие карбоната лития на нейтропоз при ятрогенных нейтропениях. Тер. арх. 1984; 6: 84–87.
48. Afanasyev I.B., Ostrakhovitch E.A., Mikhaalchik E.A. et al. Enhancement of antioxidant and anti-inflammatory activities of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals. Biochem. Pharmacol. 2001; 61: 677–684.
49. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Lipid peroxidation of lung surfactant by bacteria. Lung 1999; 177 (2): 101–110.
50. Bouhafs R.K., Jarstrand C. Interaction between lung surfactant and nitric oxide production by alveolar macrophages stimulated by group B streptococci. Pediatr. Pulmonol. 2000; 30 (2): 106–113.
51. Chamard C., Forestier F., Quero A.M. // Archives of environmental health. 1991; 46 (1): 50–56.
52. Hozumi Yamada, Damiano V.V., Ai-Ling et al. Am. J. Pathol. 1982; 109 (2): 145–156.
53. Joyce R.A. Br. J. Haematol. 1984; 56: 307–321.
54. Ledwozyw A., Stolarczyk H. The involvement of polymorphonuclear leukocytes in the pathogenesis of bronchopneumonia in calves. I. Activated granulocyte induced lipid peroxidation in red blood cells. Acta Vet. Hung. 1991; 39 (3–4): 175–185.
55. Nowak D., Zieba M., Zawiasa D. et al. Changes of serum concentration of lipid peroxidation products in patients with pneumonia. Monaldi Arch. Chest Dis. 1996; 51 (3): 188–193.
56. Oppenheimer S.J. Iron and its relation to immunity and infectious disease. J. Nutr. 2001; 131: 616S–635S.

Поступила 26.03.02

© МУРАВЬЕВ Ю.В., УДЕЛЬНОВА И.А., 2003

УДК 615.275.3.065:616.24

Ю.В.Муравьев, И.А.Удельнова

ЛЕГОЧНЫЕ ПОБОЧНЫЕ ДЕЙСТВИЯ, ВЫЗЫВАЕМЫЕ АНТИРЕВМАТИЧЕСКИМИ ПРЕПАРАТАМИ

Институт ревматологии РАМН, Москва

Патологические изменения в легких могут быть обусловлены побочным действием как нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП), так и медленно действующих антиревматических препаратов (сульфасалазина, Д-пенициллина, инъекционных препаратов золота; иммунодепрессантов: метотрексата и циклофосамида), лечебный эффект которых при ряде ревматических заболеваний и, в частности, при ревматоидном артрите (РА) не вызывает сомнений [22,23,82].

Полвека назад появилось первое сообщение об отеке легких, возникшем в результате применения ацетилсалициловой кислоты (аспирина) [79]. Кардиогенные причины исключались, поскольку давление в легочных капиллярах оставалось нормальным [13,46]. В дальнейшем считалось, что среди случаев некардиогенного отека легких в 8–10% причиной является прием салицилатов, преимущественно у пожилых, чаще у курильщиков. На рентгенограммах

при этом отмечалась диффузная двусторонняя ячеистость легочного рисунка [5,44], быстро проходившая после отмены препарата. Аспирин также может вызывать бронхоспазм с дальнейшим развитием аспириновой астмы. Как правило, такое состояние складывается из триады симптомов: полипозного риносинусита, приступов удушья и непереносимости аспирина или другого НПВП. Пациенты с аспириновой формой бронхиальной астмы составляют 9–22% всех больных бронхиальной астмой [2]. Под влиянием аспирина и других НПВП, являющихся ингибиторами циклооксигеназы, происходит переключение метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназный путь с образованием сильных бронхоконстрикторов (ЛТС₄, ЛТД₄, ЛТЕ₄). Больные аспириновой астмой не переносят аспирин и другие НПВП, что проявляется покраснением лица, потерей сознания, приступами удушья, ринита, конъюнктивитом, уртикарными высыпаниями, оте-

ком Квинке, подъемом температуры, диареей, а также гастралгиями, которые сопровождаются тошнотой и рвотой. Следует отметить, что даже безрецептурные НПВП, которые считаются абсолютно безопасными, могут вызвать бронхоспазм. Об этом информирует Австралийский комитет по побочным действиям лекарств, располагающий данными о 148 случаях развития бронхоспазма после применения НПВП [6].

Пироксикам, диклофенак [54,64,103], ибупрофен [60], напроксен [15,57,72,89], фенилбутазион [101], фенбуфен [14,19], сулиндак [31,74,92,94,99] могут быть причиной возникновения гиперчувствительного пневмонита, склонного к рецидивированию при возобновлении терапии теми же или другими НПВП в результате перекрестной реакции. Обычно бронхоспазм возникает после непродолжительного приема НПВП и проявляется непродуктивным кашлем, лихорадкой, одышкой, при аускультации над верхними долями легких определяются нежные крепитирующие хрипы. На рентгенограммах часто обнаруживаются легочные инфильтраты в виде диффузных симметричных интерстициальных затемнений [82], хотя могут наблюдаться и ассиметрично расположенные инфильтраты [50].

Накопление изотопа галлия-67 в периферических и верхушечных областях легких является дополнением к рентгенографии и позволяет уточнить распространенность, локализацию и степень активности воспалительного процесса [10]. Функция легких снижается по рестриктивному типу. В анализах крови обычно отмечается лейкоцитоз с эозинофилией, эозинофилы определяются также в мокроте. При гистологическом исследовании биоптатов легких обнаруживаются фиброзное утолщение межальвеолярных перегородок и воспалительная интерстициальная инфильтрация, преимущественно эозинофилами. После отмены НПВП отмечается быстрое исчезновение всех патологических симптомов, но иногда требуется дополнительное применение глюкокортикостероидов.

Причиной возникновения альвеолита может быть сульфаниламидный компонент сульфасалазина, что подтверждено иммунологическими исследованиями [100]. Описан случай, когда у больного язвенным колитом развилась кожная аллергическая реакция в результате терапии сульфасалазином. Прием препарата удалось возобновить в результате десенсибилизации, однако спустя 2 мес возник тяжелый пневмонит [7]. По-видимому, лечение сульфасалазином, причем в большинстве случаев длительного, и является одной из причин частого развития патологии легких у больных с воспалительными заболеваниями кишечника [69,98]. Однако легочные инфильтраты могут возникать уже в первые месяцы терапии сульфасалазином [61]. Обычно после отмены препарата и дополнительного назначения глюкокортикостероидов все вызванные им патологические изменения в легких проходят, но известны фатальные исходы, несмотря на применение больших доз преднизолона [25].

Совсем недавно в Японии описан первый случай инфильтрации легких, вызванной применением сульфасалазина, сопровождавшейся эозинофилией, быстро прошедшей после отмены препарата. Десенсибилизация была успешной и терапия сульфасалазином была возобновлена [108].

Легочные побочные действия Д-пенициллина встречаются нечасто [45], но могут быть угрожающими для жизни. По крайней мере четыре клинических легочных синдрома могут быть обусловлены применением Д-пенициллина: 1) легочно-почечный, сходный с синдромом Гудпасчера; 2) облитерирующий бронхолит; 3) хронический альвеолит/фиброз; 4) гиперчувствительный пневмонит. Хорошо известно, что синдром Гудпасчера проявляется геморрагическим пневмонитом и некротизирующим гломерулонефритом [12]. Характерно наличие в сыворотке крови циркулирующих антител к базальным мембранам почек. Сходный легочно-почечный синдром описан у больных, получавших Д-пенициллин, и называется вызванный Д-пенициллином синдром Гудпасчера. Наблюдается крайне редко. Факторы риска развития этого синдрома неизвестны. Применяемые суточные дозы препарата колебались от 300 мг [43] до 3,5 г [96], период терапии до возникновения этого синдрома, составлял от 10 мес [67] до 20 лет [65]. Проявляется он быстрым развитием одышки, кашля, кровохарканьем, гематурией [76]. В легких выслушиваются влажные хрипы. На рентгенограммах обнаруживаются диффузные альвеолярные инфильтраты. Значительное повышение уровня мочевины и креатинина в крови, сопровождаемое гематурией с образованием эритроцитарных цилиндров, указывает на активный гломерулонефрит. Однако антитела к базальным мембранам почек обычно не обнаруживаются [43]. При морфологическом исследовании биоптатов легких и почек отмечаются сходные с синдромом Гудпасчера изменения.

Прогноз этой патологии серьезный, поэтому, несмотря на терапию глюкокортикостероидами и иммунодепрессантами, имеются летальные исходы.

Облитерирующий бронхолит, обусловленный Д-пенициллином, также имеет плохой прогноз с нередким летальным исходом [29,36,48,95] и возникает в среднем через 3–14 мес на фоне суточных доз препарата от 375 до 1250 мг. Симптоматика развивается подостро, включая одышку и кашель, и обычно не сопровождается лихорадкой. Эозинофилия не характерна. Типичен умеренный лейкоцитоз. Наиболее характерный клинический симптом — своеобразный "писк" на вдохе. Рентгенологические признаки включают ретикулярные или альвеолярные инфильтраты, но более часто рентгенологическая картина легких или нормальная, или с несколько усиленным рисунком. Функциональные пробы легких характеризуются уменьшением объема фиксированного выдоха за 1 с, форсированной жизненной емкости легких, а также их отношения [71]. Для морфологической картины типично [39] концентрическое воспалительное сужение просвета бронхов.

Лечение пеницилламином может быть причиной как альвеолита/интерстициального фиброза [86], так и гиперчувствительного пневмонита [90]. Доза препарата и длительность терапии при таких ситуациях колеблется от 50 до 1000 мг/сут в течение 18 дней — 12 мес. Клинические признаки интерстициальной патологии легких неспецифичны: одышка, лихорадка, кашель, хрипы на вдохе, рестриктивный тип нарушения функции внешнего дыхания. Рентгенологическая картина характеризуется диффузными интерстициальными инфильтратами. Морфологическая картина представлена десквамативным альвеолитом, интерстициальным воспалением и фиброзом. Эффективно назначение глюкокортикостероидов.

Более полувека назад появилось сообщение о патологии легких, вызванной ауротерапией [83]. Наиболее распространенным является острый гиперчувствительный пневмонит, проявления которого колеблются от умеренного альвеолярного воспаления до интерстициального фиброза [106] с характерной рентгенологической картиной [47,24]. Специальные исследования показали, что золото сохраняется в течение длительного времени в макрофагах легких, однако это не влияло на возникновение хронических заболеваний легких [35].

К концу 80-х годов XX века описаны более 60 случаев патологии легких ("золотого легкого"), вызванной ауротерапией [30], причем не только при РА, но и при астме, и пемфигус. Чаще всего это был гиперчувствительный пневмонит, который наблюдался через 4–78 нед от начала ауротерапии, после достижения суммарной дозы золота от 120 до 1660 мг. Наиболее общие симптомы: одышка (90%), кашель (40%), лихорадка (19%), эозинофилия (42%), кожная сыпь (25%). На рентгенограммах отмечались диффузные интерстициальные инфильтраты, но встречались и интерстициально-альвеолярные и альвеолярные инфильтраты. При морфологическом исследовании биоптатов легких обнаруживались: утолщение альвеолярных стенок, интерстициальный фиброз, интерстициальная инфильтрация моноцитами, гистиоцитами и плазматическими клетками. Отдельные авторы обнаруживали, что легочные побочные действия ауротерапии зависят от наличия таких антигенов гистосовместимости, как HLA-B40 и HLA-B35 [75]. В бронхоальвеолярной жидкости отмечался лимфоцитоз. Лечение вызванного гиперчувствительного пневмонита заключается в прекращении ауротерапии и обязательном назначении глюкокортикостероидов, обычно в дозе 60–80 мг/сут (в пересчете на преднизолон) в течение 1–3 мес, поскольку при более ранней отмене наблюдается возобновление симптомов пневмонита [62]. Известны случаи, когда терапия глюкокортикостероидами продолжалась до 8 мес, поскольку в течение этого периода продолжалось улучшение функции легких [91]. Без назначения глюкокортикостероидов может отмечаться прогрессирование изменения в легких в течение нескольких месяцев, несмотря на отмену препарата золота.

Облитерирующий бронхиолит редко вызывается ауротерапией и сопровождается кашлем, одышкой, субфебрильной температурой. Результаты функционального обследования указывают на обструктивный процесс в легких. На рентгенограммах легких может отмечаться как нормальная картина, так и гиперинфильтрация. Несмотря на терапию глюкокортикостероидами, могут быть смертельные исходы.

В то же время ауротерапия не оказывает какого-либо отрицательного действия на функцию легких [20].

Хорошо известно, что терапия большими дозами метотрексата, т.е. превышающими 20 мг/нед, вызывает легочные осложнения [93], частота которых колеблется от 7,5 до 33% [23]. В ревматологии обычно применяют небольшие дозы препарата — 7,5–20 мг/нед, которые делятся на 3 части и принимаются 36 ч через равные промежутки [104,105]. Некоторые авторы проводят индивидуальный расчет, считая обычной дозой метотрексата 0,15 мг/кг/нед [59]. В 80-е годы прошлого столетия медики обратили внимание на развитие острых патологических изменений в легких у больных РА в период перорального применения небольших недельных и кумулятивных доз метотрексата, соответственно 7,5 и 165–360 мг [17], характерных для гиперчувствительных легочных реакций: интерстициальный пневмонит, облитерирующий бронхиолит и образование гранулем [52]. При длительной терапии метотрексатом наблюдается интерстициальный фиброз, однако частота его возникновения неизвестна [9,51,81]. "Интерстиций" — термин, обозначающий соединительную ткань альвеолярной стенки, которая представлена эпителиальной и эндотелиальной базальными мембранами и заключенным между ними соединительнотканым матриксом, состоящим из коллагена I типа и в меньшей степени III типа, фибриногена, эластических волокон и протеогликанов [1]. В норме одна альвеола содержит до 60 альвеолярных макрофагов и 15 лимфоцитов, а нейтрофилы обычно не обнаруживаются. В результате токсического действия лекарственного препарата значительно увеличивается число клеток воспаления в респираторных отделах легких, образуется целый ряд медиаторов, вызывающих повреждение клеток паренхимы и инициирующих процесс образования токсичных кислородных радикалов, усиливающих дезорганизацию соединительнотканного матрикса легких. Легочной фиброз развивается вследствие высвобождения альвеолярными макрофагами медиаторов, в частности фибронектина и фактора роста альвеолярных макрофагов, инициирующих пролиферацию фибробластов, "продуцирующих" соединительную ткань. В результате возникает гипоксемия, слабовыраженная в покое, но резко возрастающая при физической нагрузке.

Описан случай возникновения бронхиальной астмы, вызванной применением метотрексата [49]. Сообщение о развитии метотрексатного пневмонита у 55-летнего больного РА (курильщика с 35-летним стажем), получавшего препарат в дозе 10 мг/нед

(кумулятивная доза 145 мг) и вызвавшего практически полную ремиссию основного заболевания, подтвердило, что в основе этого побочного действия лежит реакция гиперчувствительности [28]. Это подтверждается и сенсационным сообщением о развитии опасного для жизни острого пневмонита у больной РА после общей дозы метотрексата, равной всего 12,5 мг [80].

Анализ сообщений о развитии метотрексатного пневмонита при РА [4,8,16,18,21,26,27,34,37,38,40–42,53,58,68,70,73,78,85,87,102] показал, что это побочное действие — токсическая реакция, обычно наблюдающаяся после относительно короткого периода терапии, и, по-видимому, не связанная с кумулятивной дозой. При этом было обращено внимание на возможность диагностики относительно ранней стадии подобных состояний, т.е. периода в течение 3–4 нед, когда появляются неспецифические симптомы со стороны верхних дыхательных путей. У всех больных метотрексатным пневмонитом наблюдались однотипные симптомы: у большинства сухой кашель и одышка, примерно у 2/3 лихорадка. Неспецифическая природа этих респираторных симптомов ведет к диагностической неопределенности и может вынудить врача назначать лечение как антибиотиками, так и глюкокортикостероидами. Хотя мокрота может отсутствовать или посевы мокроты на патологическую флору могут быть отрицательными, но условно-патогенная флора, обнаруживаемая у ряда больных, получающих метотрексат, не позволяет исключить роль бактериального фактора [3,44,58,77,97,107]. Рентгенография грудной клетки позволяет в определенной степени уточнить диагноз, поскольку при метотрексатном пневмоните у большинства больных отмечаются диффузные интерстициальные изменения, что не типично для бактериальной пневмонии. Однако интерстициальные изменения бывают при пневмоцистных пневмониях, которые также встречаются у больных, получавших метотрексат, а могут также наблюдаться при вирусных и атипичных пневмониях. У небольшого числа больных наблюдается токсическое влияние метотрексата на плевру. Следует отличать метотрексатный пневмонит от ревматоидного легкого. К сожалению, мало работ посвящено описанию клинического течения последнего, поэтому его диагноз у большинства больных основывался на обнаружении одышки и признаков нарушения функции внешнего дыхания независимо от наличия интерстициальных изменений на рентгенограммах [33]. Поэтому для диагностики метотрексатных пневмонитов разными исследователями были предложены свои специальные критерии: 1) острое возникшая одышка; 2) лихорадка $>38^{\circ}\text{C}$; 3) тахипное более 28 в 1 мин и непродуктивный кашель; 4) рентгенологические признаки легочной интерстициальной и альвеолярной инфильтрации; 5) лейкоцитоз $<15\,000 \cdot 10^9/\text{л}$ (с эозинофилией или без); 6) отрицательные посевы крови и мокроты на флору; 7) нарушение функции легких по рестриктивному типу; 8) pO_2 при комнатной темпера-

туре менее 55 мм рт.ст.; 9) при морфологическом исследовании биоптатов — изменения, характерные для бронхиолита или интерстициального пневмонита с гигантскими клетками и без признаков микрофлоры.

Определенно о метотрексатном пневмоните можно говорить при наличии 6 из 9 критериев, о вероятном — при 5 из 9 критериев и возможном — при 4 из 9 [88].

Следующие диагностические критерии: 1) применение метотрексата не менее 4 нед до развития симптомов поражения легких (обязательный критерий); 2) исключение других легочных заболеваний (в том числе инфекционной природы); 3) вновь возникшие или изменившиеся инфильтраты на повторных рентгенограммах грудной клетки; 4) клиническое течение, характерное для реакций гиперчувствительности; 5) морфологическая картина биоптата легких, характерная для лекарственной патологии.

При наличии 4 из 5 критериев [37] диагностируется метотрексатный пневмонит. Позже была предложена модификация этих критериев с делением их на большие и малые.

Большие критерии:

1. Гиперчувствительный пневмонит при гистологической оценке (без признаков патогенных микроорганизмов).
2. Рентгенологические признаки интерстициальных или альвеолярных инфильтратов.
3. Отрицательные посевы крови и мокроты на патологическую флору.

Малые критерии:

1. Одышка длительностью менее 8 нед.
2. Непродуктивный кашель.
3. Насыщенность кислородом менее 90% ко времени начальной оценки.
4. Диффузионная способность для СО менее 70% от предполагаемых возрастных нормативов.
5. Лейкоцитоз менее $15\,000/\text{мм}^3$.

Согласно этим критериям диагноз метотрексатного пневмонита считается определенным при наличии большого критерия 1 или критериев 2 и 3 и 3 из 5 малых; вероятным — при наличии больших критериев 2 и 3 и двух малых [55,56].

Для ранней диагностики метотрексатного пневмонита в качестве вспомогательного метода предлагается оценить клеточный профиль жидкости, полученной при бронхоальвеолярном лаваже. Установлено значительное повышение как CD^+ -клеток (до 72–84% от общего числа лимфоцитов), так и отношения $\text{CD4}/\text{CD8}$ [84]. Это объясняется тем, что метотрексатный пневмонит обусловлен лимфоцитарным альвеолитом. Кроме этого применяется сканирование легких галлием-67, очень чувствительного, но неспецифического теста для определения воспаления легких, который, однако, позволяет обнаружить патологические изменения до появления клинических и рентгенологических симптомов [63].

В связи с тем что клиренс метотрексата осуществляется в основном за счет почечной экскреции [81],

следует помнить, что у больных с исходным уровнем клиренса креатинина <62,6 мл/мин токсическое воздействие препарата на легочную ткань было в 6,9 раза более выражено, нежели у больных с клиренсом креатинина >99,8 мл/мин. Некоторые исследователи установили достоверное снижение ($p=0,033$) клиренса креатинина [34] уже к концу 6-го месяца терапии метотрексатом в дозе 7,5 мг/нед. Распознавание метотрексатного пневмонита на ранней стадии позволяет отменить препарат до возникновения серьезных изменений в легких, поскольку это побочное действие потенциально опасно, смертельные исходы отмечены в 17% случаев. Опыт повторного применения метотрексата после исчезновения вызванных им изменений со стороны легких, хотя и небольшой, но убедительно показывает значительное нарастание частоты возникновения повторных пневмонитов (до 50% случаев). Поэтому возобновление терапии метотрексатом у таких больных должно быть строго ограничено.

Перспективных и контролируемых исследований по эффективности глюкокортикостероидов при метотрексатных пневмонитах не проводилось, но назначение этих препаратов быстро приводит к исчезновению легочных симптомов.

Считается, что предшествующие заболевания легких до начала терапии метотрексатом могут существенно повышать риск ($p=0,028$) развития метотрексатного пневмонита [11], поскольку он возникал у 25% больных с рентгенологическими признаками интерстициального поражения легких до назначения метотрексата [37]. В то же время метотрексат в дозе 7,5 мг/нед оказался эффективным у больных системной красной волчанкой с интерстициальными изменениями легких [32].

Повреждение легких циклофосфамидом может начаться, как и при терапии метотрексатом, уже в самом начале лечения, но обычно наблюдается после длительной (годы) терапии [23] и клинически характеризуется постепенным возникновением с лихорадкой и респираторными симптомами хронического интерстициального заболевания легких с соответствующей морфологической картиной хронического воспаления и фиброза.

Таким образом, вызываемые антиревматическими препаратами патологические изменения легких, как правило, непредсказуемы; ранние симптомы в виде кашля, одышки и лихорадки нередко пропускаются как врачом, так и больным. Поэтому каждому больному, которому планируется назначение антиревматических препаратов, следует: а) сделать рентгенограмму органов грудной клетки и сохранить ее как исходный показатель состояния легких для последующих сравнений; б) четко знать, что ему следует обратиться к врачу в случае появления первых признаков легочных симптомов, включая кашель даже в течение нескольких дней или "надоедливый" кашель независимо от его длительности, одышку или лихорадку. Практическим врачам следует информировать

больных о возможности токсического влияния антиревматических препаратов на легкие для того, чтобы даже при отсутствии симптомов ринита и фарингита больные с кашлем и одышкой обязательно прекратили прием препарата и незамедлительно обратились к врачу для оценки своего состояния. При обнаружении тахипное необходимо назначить им рентгенографию органов грудной клетки. Если при этом выявляются интерстициальные или плевральные изменения, которых не было на исходной рентгенограмме, антиревматический препарат следует отменить и продолжить тщательное наблюдение за больным. При наличии мокроты необходимо сделать посевы на патологическую флору, в том числе и на грибковую. В дальнейшем проводившаяся терапия может быть возобновлена после исчезновения легочных симптомов, если клиническое течение заболевания соответствует вирусной инфекции, и больные будут инструктированы о необходимости обращения к врачу при появлении даже незначительных кашля и одышки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Княжеская Н.П. Аспириновая бронхиальная астма. Рус. мед. журн. 1998; 6 (23): 1478–1481.
2. Кристал Р.Дж. Интерстициальные заболевания легких. В кн.: Браунвальд Е., К.Дж. Иссельбахер, Р.Г. Петерсдорфа и др. (ред.) Внутренние болезни: Пер. с англ. М.: Медицина; 1995; кн. 6: 146.
3. Aglas R., Rainer F., Hermann J. et al. Interstitial pneumonia due to cytomegalovirus following low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1995; 38: 291–292.
4. Alarcon G.S., Gispén J.G., Koopman W.J. Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate (letter). *J. Rheumatol.* 1989; 16: 1007–1008.
5. Anderson R.J., Potts D.E., Gabow P.A. et al. Unrecognized adult salicylate intoxication. *Ann. Intern. Med.* 1986; 85: 745–748.
6. Austr. ADR Bull. 1995; 14: 1. Цит. по: Безопасность лекарств. Экспресс-информ. 1997; 1: 15–16.
7. Averbuch M., Halpern Z., Hallak A. et al. Sulfasalazine pneumonitis. *Am. J. Gastroenterol.* 1985; 80: 343–345.
8. Barrera P., van Ede A., Laan R.F. et al. Methotrexate-related pulmonary complications in patients with rheumatoid arthritis: cluster of cases in a period of three months. *Ann. Rheum. Dis.* 1994; 53: 479–480.
9. Bedrossian C.W.M., Miller W.C., Luna M.A. Methotrexate-induced diffuse interstitial pulmonary fibrosis. *South. Med. J.* 1979; 72: 313–318.
10. Bekerman C., Hoffer P., Betran J., Gupta R. Gallium-67 citrate imaging studies of the lung. *Semin. Nucl. Med.* 1980; 3: 286–301.
11. Bell M.J., Geddie W.R., Gordon D.A., Reynolds W.J. Pre-existing lung disease in patients with rheumatoid arthritis may predispose to methotrexate lung (abstract). *Arthr. and Rheum.* 1986; 29 (suppl. 4): S75.
12. Briggs W.A., Johnson J.P., Teichman S et al. Antiglomerular basement membrane antibody-mediated glomerulonephritis and Goodpasture's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1979; 58: 348.
13. Broderick T.V., Reinke R.T., Goldman E. Salicylate-induced pulmonary edema. *Am. J. Roentgenol.* 1976; 127: 865–866.
14. Buron G.H. Rash and pulmonary eosinophilia associated with fenbufen. *Br. Med. J.* 1990; 300: 82–83.
15. Buscaglia A.J., Cowden F., Brill H. Pulmonary infiltrates associated with naproxen. *J.A.M.A.* 1984; 251: 65–66.
16. Cannon G.W., Ward J.R., Clegg D.O. et al. Acute lung disease associated with low-dose pulse methotrexate therapy in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1269–1274.

17. Cannon G.W., Reading J.C., Ward J.R. et al. Clinical and laboratory outcomes during the treatment of rheumatoid arthritis with methotrexate. *Scand. J. Rheumatol.* 1990; 19: 285-294.
18. Carroll G.J., Thomas R., Phatouros C.C. et al. Incidence, prevalence and possible risk factors for pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis receiving methotrexate. *J. Rheumatol.* 1994; 21: 51-54.
19. Chuck A.J., Wilcox M., Bossingham D.H. Fenbufen-associated pneumonitis. *Br. J. Rheumatol.* 1985; 24: 302-305.
20. Cook N.J., Carroll G.J. Successful reintroduction of methotrexate after pneumonitis in two patients with rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 272-274.
21. Cooke N.T., Bamji A.N. Gold and pulmonary function in rheumatoid arthritis. *Br. J. Rheumatol.* 1983; 22: 18-21.
22. Cooper J.A.D., White D.A., Matthay R.A. State of the art: Drug-induced pulmonary disease. Part 1. Cytotoxic drugs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1986; 133: 321-340.
23. Cooper A.D., White D.A., Matthay R.A. Drug induced pulmonary disease. Part 2. Non-cytotoxic drugs. *Ibid.* 488-505.
24. Costabel U., Schmitz-Schumann M., Guzman J. et al. Gold-induced fibrosing alveolitis. *Dtsch. Med. Wschr.* 1985; 110: 1162-1166.
25. Davies D., MacFarlane A. Fibrosing alveolitis and treatment with sulphasalazine. *Gut* 1974; 15: 185-188.
26. Declaux B., Whitelaw W.A., Derenne J.P. Methotrexate and asthma (letter). *Chest* 1993; 103: 1307-1308.
27. Elasser S., Dalquen P., Soler M., Perruchoud A.P. Methotrexate-induced pneumonitis: appearance four weeks after discontinuation of treatment. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1989; 140: 1089-1092.
28. Engelbrecht J.A., Calhoun S.L., Shcherer J.J. et al. Methotrexate pneumonitis after low-dose therapy for rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1275-1278.
29. Epler G.R., Snider G.L., Gaensler E.A. et al. Bronchiolitis and bronchitis in connective tissue disease. A possible relationship to the use of penicillamine. *J.A.M.A.* 1979; 242: 528-532.
30. Evans R.B., Ettensohn D.B., Fawaz-Estrup F. et al. Gold lung: Recent developments in pathogenesis, diagnosis, and therapy. *Semin. Arthr. Rheum.* 1987; 16: 196-205.
31. Fein M. Sulindac and pneumonitis. Letter. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 245.
32. Fink S.D., Kremer J.M. Successful treatment of interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus with methotrexate. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 967-969.
33. Frank S.T., Weg J.G., Harkleorad L.E., Fitch R.F. Pulmonary dysfunction in rheumatoid disease. *Chest* 1973; 63: 27-33.
34. Furst D.E., Ericson N., Clute L. et al. Adverse experience with methotrexate during 176 weeks of a long term prospective trial in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1990; 17: 1628-1635.
35. Garcia J.G.N., Munim A., Nugent K.M. et al. Alveolar macrophage gold retention in rheumatoid arthritis. *Ibid.* 1987; 14: 435-438.
36. Geddes D.M., Corin B., Brewerton D.A. et al. Progressive airway obliteration in adults and association with rheumatic disease. *Quart. J. Med.* 1977; 184: 427-444.
37. Golden M.R., Katz R.S., Balk R.A., Golden H.E. The relationship of preexisting lung disease to the development of methotrexate pneumonitis in patients with rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1043-1047.
38. Gonzales E.B., Truslow W., Miller S.B., Agudelo C.A. Smoking and underlying lung disease are not contraindications to methotrexate therapy (abstract). *Arthr. and Rheum.* 1993; 36 (suppl.9): S81.
39. Gosink B.B., Freidman P.J., Liebow A.A. Bronchiolitis obliterans. Roentgenologic-pathologic correlation. *Am. J. Roentgenol.* 1973; 117: 816-832.
40. Green L., Schattner A., Berkenstadt H. Severe reversible interstitial pneumonitis induced by low dose methotrexate: report of case and review of literature. *J. Rheumatol.* 1988; 15: 110-112.
41. Hargreaves M.R., Movat A.G., Benson M.K. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of five cases and review of published reports. *Thorax* 1992; 47: 628-633.
42. Hassan W., Carpenter M., Kelly C. Acute pneumonitis associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis (letter). *Ibid.* 1993; 48: 191.
43. Hasselrann M., Maurier F., Lutun P.H. et al. Syndrome de goodpasture au cours d'une polyarthrite rhumatoïde par la d-penicillamine. *Rev. Med. Int.* 1982; 70: 237-238.
44. Heffner J.E., Sahn S.A. Salicylate-induced pulmonary edema. Clinical features and prognosis. *Ann. Intern. Med.* 1981; 95: 405-409.
45. Howard-Lock H.E., Lock C.J.L., Meura A. et al. D-penicillamine: Chemistry and clinical use in rheumatoid disease. *Semin. Arthr. Rheum.* 1986; 15: 261-281.
46. Hrnicek G., Skelton J., Miller W.C. Pulmonary edema and salicylate intoxication. *J.A.M.A.* 1974; 230: 866-867.
47. Hyland R.H., Gordon D.A., Broder I. et al. A systematic controlled study of pulmonary abnormalities in rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1983; 10: 395-405.
48. Jansen H.M., Elema J.D., Hylkema B.S. et al. Progressive obliterative bronchiolitis in a patient with rheumatoid arthritis. *Eur. J. Respir. Dis.* 1982; 63 (suppl.121): 43-52.
49. Jones G., Mierins E., Karish J. Methotrexate-induced asthma. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1991; 143: 179-181.
50. Juhl J.H. Paul and Juhl's essentials of roentgen interpretation. Philadelphia: Harper & Row Publishers Inc.; 1981. 988-989.
51. Kaplan R.L., Waite D.H. Progressive interstitial lung disease from prolonged methotrexate therapy. *Arch. Dermatol.* 1978; 114: 1800-1802.
52. Katzenstein A.A., Askin F.B. Surgical pathology of non-neoplastic lung disease. Philadelphia: W.B.Saunders; 1982. 108-112.
53. Kerstens P.J.S.M., van Loenhout J.W.A., Boerbooms A.M.T. et al. Methotrexate, pneumonitis, and infection (letter). *Ann. Rheum. Dis.* 1992; 51: 1179.
54. Khalil H., Molinary E., Stoller J.K. Diclofenac (Voltaren)-induced eosinophilic pneumonitis. *Arch. Intern. Med.* 1993; 153: 1649-1652.
55. Kremer J.M., Petrillo G.F., Hamilton R.A. Pharmacokinetics and renal function in patients with rheumatoid arthritis receiving a standard dose of oral weekly methotrexate: association with significant decreases in creatinine clearance and renal clearance of the drug after 6 months of therapy. *J. Rheumatol.* 1995; 22 (1): 38-40.
56. Kremer J.M., Alarcon G.S., Weinblatt M.E. et al. Clinical, laboratory, radiographic and histopathologic features of methotrexate-associated lung injury in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 1997; 40 (10): 1829-1837.
57. Kudo K., Miyamoto J., Horrichi Y. One case of pulmonary fibrosis occurring during therapy and a review of the chest x-rays of asthmatic patients. *Jpn J. Thorac. Dis.* 1977; 15: 646-652.
58. Law K.F., Aranda C.P., Smith R.L. et al. Pulmonary cryptococcosis mimicking methotrexate pneumonitis. *J. Rheumatol.* 1993; 20: 872-873.
59. Leduc D., De Vuyst P., Lhereux P. et al. Pneumonitis complicating low-dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis: discrepancies between lung biopsy and bronchoalveolar lavage findings. *Chest* 1993; 104: 1620-1623.
60. Lee R.P., King E.G., Russel A.S. Ibuprofen: A severe systemic reaction. *Can. Med. Assoc. J.* 1983; 29: 854-855.
61. Leino R., Liippo K., Ekfors T. Sulfasalazine-induced reversible hypersensitivity pneumonitis and fatal fibrosing alveolitis: report of two cases. *J. Intern. Med.* 1991; 229: 553-556.
62. Levinson M.L., Lynch J.P., Bower J.C. Reversal of progressive, life threatening gold hypersensitivity pneumonitis by corticosteroids. *Am. J. Med.* 1981; 71: 908-912.
63. Line B.R., Hunninghake G.W., Keogh B.A. et al. Gallium-67 scanning to stage the alveolitis of sarcoidosis: correlation with clinical studies, pulmonary function studies and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 123: 440-446.
64. Lippmann M. Pulmonary reactions to drugs. *Med. Clin. N. Am.* 1977; 61: 1353-1367.

65. Louie S., Gamble C.N., Cross C.E. Penicillamine-associated pulmonary hemorrhage. *J. Rheumatol.* 1986; 13: 963-966.
66. Louie S., Lilington G.A. Low dose methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis. *Thorax* 1986; 41: 703-704.
67. McCormick J.N., Wood P., Bell D. Penicillamine-induced Goodpasture's syndrome. In: *Penicillamine research in rheumatoid disease*. Oslo: Fabritius and Sonner; 1977. 132-138.
68. McKendry R.J.R., Cyr M. Toxicity of methotrexate compared with azathioprine in the treatment of rheumatoid arthritis: a case control of 131 patients. *Arch. Intern. Med.* 1989; 149: 685-689.
69. Moseley R.H., Barwick K.W., Dobuler K., DeLuca V.A.Jr. Sulfasalazine-induced pulmonary disease. *Dig. Dis. Sci.* 1985; 30: 901-914.
70. Mulhierin D., Cumiskey J.M., Doyle G.D., Fitzgerald O. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis — a dramatic response to treatment. *Br. J. Rheumatol.* 1992; 31: 356-357.
71. Murphy K.C., Atkins C.J., Offer R.C. *et al.* Obliterative bronchiolitis in two rheumatoid arthritis patients treated with penicillamine. *Arthr. and Rheum.* 1981; 24: 557-560.
72. Nader D.A., Schillaci R.F. Pulmonary infiltrates with eosinophilia to naproxen. *Chest* 1983; 83: 280-282.
73. Newman E.D., Harrington T.M. Fatal methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis (letter). *Arthr. and Rheum.* 1988; 31: 1585-1586.
74. Park G.D., Spector R., Headstream T., Goldberg M. Serious adverse reactions associated with sulindac. *Arch. Intern. Med.* 1982; 142: 1292-1294.
75. Partanen J., van Assendelft A.H.W., Koskimies S. *et al.* Patients with rheumatoid arthritis and gold-induced pneumonitis express two high-risk major histocompatibility complex patterns. *Chest* 1987; 92: 277-281.
76. Peces R., Riesa J.R., Arboleya L.R. *et al.* Goodpasture's syndrome in patient receiving penicillamine and carbamimide. *Nephron* 1987; 45: 316-320.
77. Perruquet J.L., Harrington T.M., Davis D.E. Pneumocystis carinii pneumonia following methotrexate therapy for rheumatoid arthritis (letter). *Arthr. and Rheum.* 1983; 26: 1291-1292.
78. Pourel J., Guillemin F., Fener P. *et al.* Delayed methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis (letter). *J. Rheumatol.* 1991; 18: 303-304.
79. Reid J., Watson P.D., Sproull D.H. The mode of action of salicylate in acute rheumatic fever. *Quart. J. Med.* 1950; 19: 1-19.
80. Ridley M.G., Wolfe C.S., Mathews J.A. Life threatening acute pneumonitis during low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: a case report and review of the literature. *Ann. Rheum. Dis.* 1988; 47: 784-788.
81. Roenigk H.H., Auerbach R., Maibach H.I., Weinstein G.D. Methotrexate guidelines-revised. *J. Am. Acad. Dermatol.* 1982; 6: 145-155.
82. Rosenow E.C. The spectrum of drug-induced pulmonary disease. *Ann. Intern. Med.* 1972; 77: 977-991.
83. Savihalti M. Pulmonary complications following the use of gold salts. *Ann. Med. Interne Fen.* 1948; 37: 263-266.
84. Schwartz G.F., Richter C., Bauerfeind S., Gross W.L. Bronchoalveolar lavage cell profile in methotrexate induced pneumonitis. *Thorax* 1997; 52: 377-319.
85. Schwartz G.F., Anderson S.T. Methotrexate induced pneumonitis in a young woman with psoriasis and rheumatoid arthritis (letter). *J. Rheumatol.* 1990; 17: 980.
86. Scott D.L., Bradby G.V.H., Altman T.J. *et al.* Relationship of gold and penicillamine therapy to diffuse interstitial lung disease. *Ann. Rheum. Dis.* 1981; 40: 136-141.
87. Scully C.J., Andersen C.J., Cannon G.W. Long-term methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *Semin. Arthr. Rheum.* 1991; 20: 317-331.
88. Searles G., McKendry J.R. Methotrexate pneumonitis in rheumatoid arthritis: potential risk factors. Four case reports and review of the literature. *J. Rheumatol.* 1987; 14: 1164-1171.
89. Sheehan N.J. Pulmonary infiltrates and eosinophilia associated with naproxen. *Br. J. Rheumatol.* 1985; 24: 302-305.
90. Shettar S.P., Chattopadhyay C., Wolstenholme R.J. *et al.* Diffuse alveolitis on a small dose of penicillamine. *Ibid.* 1984; 23: 220-224.
91. Singerland R., Hoogsteden H.C., Adriaansen H.J. *et al.* Gold-induced pneumonitis. *Respiration* 1987; 52: 232-236.
92. Smith F.E., Lindberg P.J. Life-threatening hypersensitivity to sulindac. *J. A. M. A.* 1980; 244: 269-270.
93. Sostman H.D., Mathay R.A., Putman C.T. *et al.* Methotrexate-induced pneumonitis. *Medicine (Baltimore)* 1976; 55: 371-388.
94. Sprung D.J. Sulindac causing a hypersensitivity reaction with peripheral and mediastinal lymphadenopathy. *Ann. Intern. Med.* 1998; 97: 564.
95. Stemlieb I., Fisher M., Scheinberg I.H. D-penicillamine-induced Goodpasture's syndrome in Wilson's disease. *Ibid.* 1983; 82: 673-676.
96. Stenger A.A., Houtman F.M., Bruyn G.A. *et al.* Pneumocystis carinii pneumonia associated with low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Scand. J. Rheumatol.* 1994; 23: 51-53.
97. Sullivan S.N. Sulfasalazine lung. Desensitization to sulfasalazine and treatment with acrylic coated 5-ASA and azodisalicylate. *J. Clin. Gastroenterol.* 1987; 9: 461-463.
98. Takimoto C.H., Lynch D., Stulberg M.S. Pulmonary infiltrates associated with sulindac therapy. *Chest* 1990; 97: 230-232.
99. Thomas P., Seaton A., Edwards J. Respiratory disease due to sulphasalazine. *Clin. Allergy* 1974; 4: 41-47.
100. Thurston J.G., Marks P., Trapnel D. Lung changes associated with phenylbutasone treatment (letter). *Br. Med. J.* 1976; 2: 1422-1423.
101. Van der Veen M.J., Dekker J.J., Diant J.D. *et al.* Fatal pulmonary fibrosis complicating low dose methotrexate therapy for rheumatoid arthritis. *J. Rheumatol.* 1995; 22: 1766-1768.
102. Weber J.C.P., Essigmen W.K. Pulmonary alveolitis and NSAID—fact or fiction? (letter). *Br. J. Rheumatol.* 1986; 25: 5-6.
103. Weinblatt M.E., Coblin J.C., Fox D.A. *et al.* Efficacy of low-dose pulse methotrexate in rheumatoid arthritis. *N. Engl. J. Med.* 1985; 312: 118-122.
104. Weinstein A., Marlowe S., Korn J. *et al.* Low dose methotrexate treatment of rheumatoid arthritis. Long-term observations. *Am. J. Med.* 1985; 79: 331-337.
105. Winterbauer R.H., Wilske K.R., Wheelis R.F. Diffuse pulmonary injury associated with gold treatment. *N. Engl. J. Med.* 1976; 294: 919-921.
106. Wollner A., Mohle-Boetani J., Lambert R.E. Pneumocystis carinii pneumonia complicating low dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis. *Thorax* 1991; 46: 205-207.
107. Yamacado S., Yoshida Y., Yamada T. *et al.* Pulmonary infiltration and eosinophilia associated with sulfasalazine therapy for ulcerative colitis: a case report and review of literature. *Intern. Med.* 1992; 31: 108-113.

Поступила 19.10.2000